

総 説（教授就任記念講演）

縦隔腫瘍に対する治療戦略

近 藤 和 也

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部看護学講座臨床腫瘍医療学分野

（平成21年3月23日受付）

（平成21年3月31日受理）

はじめに

縦隔とは、側方は縦隔胸膜、前方は胸骨、後方は脊柱、上方は胸郭出口、下方は横隔膜によって囲まれた領域である。縦隔腫瘍には、胸腺上皮性腫瘍、胚細胞性腫瘍、悪性リンパ腫、神経原性腫瘍がある。縦隔腫瘍の多くは外科的疾患であり、切除された縦隔腫瘍のうち約45%が胸腺上皮性腫瘍である。前縦隔は、胸腺腫、奇形腫、悪性リンパ腫の好発部位である。前縦隔腫瘍は診断によって治療方法が異なるので速やかな確定診断が必要である。胸腺腫、成熟型奇形腫は、手術が第一選択であり、悪性胚細胞性腫瘍は、術前化学療法を施行し、腫瘍マーカーが低下し、手術を行うのが原則である。悪性リンパ腫は、化学療法が第一選択である。胸腺上皮性腫瘍は縦隔腫瘍の約半数を占め、この30年間で疾患概念、診断法、組織分類、治療法が明らかになってきた。筆者らの研究成果もふまえ、胸腺上皮性腫瘍の治療戦略を概説する。

1. 胸腺上皮性腫瘍とは

胸腺上皮性腫瘍には、胸腺腫と胸腺癌があり、胸腺の上皮細胞から発生した腫瘍である¹⁾。胸腺腫は良性または低悪性の胸腺上皮性腫瘍で、未分化なTリンパ球を伴う functional tumor である。重症筋無力症、赤芽球癆など種々の自己免疫疾患と関連がある。また、良悪性を細胞学的な悪性度で判断できない。一方、胸腺癌は明確な核異型を有し、未分化なT細胞を伴わない悪性の腫瘍である²⁾。胸腺腫の進行度を表す臨床病期分類は、正岡らによって1981年に提唱され、広く世界中で使用されている³⁾（表1）。1999年にWHO病理組織分類が提唱

され、胸腺腫は胸腺上皮の形状及びリンパ球と上皮細胞の比率からタイプA, AB, B1, B2, B3の5種類の腫瘍に分類された（表2）。この分類により世界中のさまざまな施設における胸腺上皮性腫瘍の診断・治療を比較することが可能となり、胸腺腫に対する標準治療が明らかになってきた^{4,5)}。

表1 胸腺腫の臨床病期分類（正岡の分類）

臨床病期（正岡の分類, 1981）	
I	肉眼的に被包され、かつ光顕で被膜浸潤を認めないもの (Macroscopically completely encapsulated and microscopical-lyno capsular invasion)
II	周囲脂肪組織あるいは縦隔胸膜に肉眼的浸潤を有するものか、光顕で被膜浸潤を認めるもの (Macroscopic invasion into surrounding fatty tissue or mediastinal pleura, or Microscopic invasion into capsule)
III	周辺臓器すなわち心臓・大血管・肺などに浸潤するもの (Macroscopic invasion into neighboring organs, i. e., pericardium, great vessels, or lung)
IVa	胸膜あるいは心臓播種を呈するもの (Pleural or pericardial dissemination)
IVb	リンパ行性あるいは血行性転移を示すもの (Lymphogenous or hematogenous metastasis)

表2 Histological typing of tumours of the thymus (WHO, 1999)

WHO histological classification of tumors of the thymus	
1.1	Thymoma
1.1.1	Type A spindle cell ; medullary
1.1.2	Type AB mixed
1.1.3	Type B 1 lymphocyte-rich ; lymphocytic ; predominantly cortical ; organoid
1.1.4	Type B 2 cortical
1.1.5	Type B 3 epithelial ; atypical ; squamoid ; well-differentiated thymic carcinoma
1.2	Type C Thymic carcinoma

2. 胸腺上皮性腫瘍の治療と予後

筆者らは、1999年に本邦における1320例の胸腺上皮性腫瘍の大規模調査を行い、胸腺腫と胸腺癌における臨床病期の分布、臨床病期別の治療方法、その予後を明確にした^{6,7)}。胸腺腫は、臨床病期別に分類すると、I期が48.3%、II期が22.8%、III期が18.4%、IVa期が6.4%、IVb期が3.1%であった。治療に関しては、臨床病期Iでは94.4%が外科的切除のみである。臨床病期IIでは外科的切除のみは56.5%で、約半数に追加治療がされている。追加治療の87.9%は放射線治療のみであった。臨床病期III期では外科治療のみは19.1%で、74.4%の症例に追加治療がなされている。追加治療の内訳は72.1%が放射線治療のみで放射線治療・化学療法併用が19.7%、化学療法のみが8.2%であり、追加治療も局所治療が中心である。臨床病期IV期では約20%の非手術例を認める。IVa、IVb期で外科治療のみは6.0%、12.1%で追加治療が73.1%、66.7%を占めている。IVb期では追加治療の中で化学療法の占める割合は45.5%、IVa期では73.5%と全身治療の比重が高くなってきている。完全切除率は、I期は100%、II期は100%、III期は84.2%、IVa期は40%、IVb期は45.2%であった。再発率はI期は0.9%、II期は3.7%、III期は27.3%、IV期は33.3%であった。5年生存率は、I期が100%、II期が98.3%、III期が89.2%、IVa期が73.1%、IVb期が63.5%であった(図1)。胸腺癌は、臨床病期別に分類すると、I期が5.3%、II期が5.9%、III期が39.0%、IVa期が13.9%、IVb期が32.6%であっ

た。胸腺癌では28.5%に非手術症例を認め、外科治療のみは12.9%で、58.6%の症例に追加治療がなされている。追加治療の内訳は44.0%が放射線治療のみで放射線治療・化学療法併用が39.4%、化学療法のみが16.5%である。完全切除率は、50.5%であった。再発率は、51.2%で、5年生存率は50.5%であった。

WHO 病理組織分類別の治療方法や予後を報告する論文の十数編が認められ、WHO 病理組織分類と予後の関係が明らかになってきた。A型(97%)、AB型(95%)、B1型(90%)は、比較的予後良好な腫瘍であり、B2型(78%)、B3型(63%)は、比較的予後不良の腫瘍であり、胸腺癌は32-58%で予後不良な腫瘍である(括弧内は5年生存率)⁸⁾。

胸腺上皮性腫瘍は比較的まれな腫瘍であるため、prospectiveなclinical studyを予定することは困難で、retrospectiveな治療成績を集積し、適切な治療を模索している。1) 臨床病期I期とII期は予後に有意な差が無く、同じ臨床病期にすべきか? 2) 完全切除された胸腺腫に術後放射線治療は必要か?、3) 進行した胸腺腫や胸腺癌に対して、術前化学療法は治療成績を向上させるか? 4) WHOの組織分類は繁雑で、予後との関連からは、typical thymoma, atypical thymoma, thymic carcinomaの組織分類でよいのでは?、などこれから明確にしてい

3. 胸腺腫と胸腺癌

最近の研究より胸腺腫と胸腺癌の腫瘍学的な特性が明らかになってきた。筆者らは胸腺腫と胸腺癌の生物学的な特性を明らかにした。胸腺において、皮質領域に未分化なTリンパ球が分布し、髄質領域に分化したTリンパ球が分布する(図2-a)。樹状細胞の多くは髄質領域に分布する(図2-b)。type B1胸腺腫(リンパ球優位型、図3-a)において、大部分の領域は未分化なTリンパ球が分布しているが、分化したTリンパ球が分布する領域がある(図3-b)。この領域には樹状細胞が集簇する(図3-c)。他の組織型の胸腺腫においては、type B1ほど皮質髄質の分化は明瞭ではないが、腫瘍内に未分化なTリンパ球を認める。一方、胸腺癌においては、未分化なTリンパ球は認めず、樹状細胞はび漫性に腫瘍間質に分布している。胸腺腫は、胸腺の皮質・髄質を模倣した領域に分かれ、胸腺と類似した機能を有する可能性があるが、胸腺癌にはその特性がない⁹⁾。

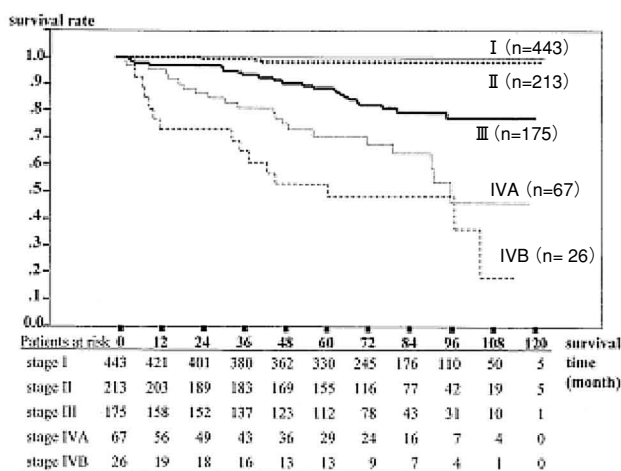


図1 胸腺腫における臨床病期別の生存曲線 (Ann Thorac Surg 2003; 76: 878-84.)

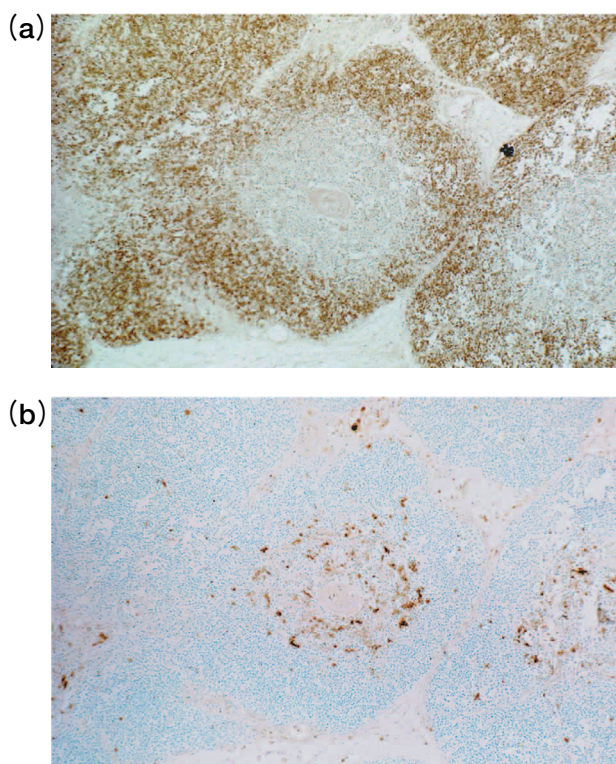


図2 胸腺における未分化な T リンパ球と樹状細胞の分布
胸腺組織において CD1a 抗体を使用し、未分化な T リンパ球を染色している (2-a)。S-100 beta 抗体を使用し、樹状細胞を染めている (2-b)。

癌抑制遺伝子 p53 の蛋白発現の程度を免疫染色にて検討すると、非浸潤型胸腺腫は 8 例の内 1 例も p53 の発現を認めなかった。浸潤型胸腺腫は 1 / 9 例 (11%) に発現を認め、胸腺癌は 14 / 19 例 (74%) に発現を認め、うち 5 例は強発現であった (図 4)。p53 の発現の高い胸腺癌に対して、PCR-SSCP 法および sequencing 法にて点突然変異を検索すると 1 例に exon 6 の codon 222 に C-T の塩基置換を認めた。胸腺腫では癌遺伝子 p53 蛋白の発現はまれであるが、胸腺癌は高頻度であるが、p53 の点突然変異はまれである¹⁰⁾。

胸腺癌では、癌関連遺伝子の DNA のメチル化が高頻度に認められるのに対して胸腺腫では頻度が少ない。癌関連遺伝子 (DAP-K, p-16, MGMT, HPP 1) の DNA メチル化を検討すると、その頻度は胸腺腫では 29% に対して、胸腺癌では 86% と高頻度に認めた (図 5)。胸腺癌の 60% が複数の癌関連遺伝子のメチル化を認めた¹¹⁾。

腫瘍の機能的な見地、genetic および epigenetic な見地からみると、胸腺腫と胸腺癌には、生物学的な違いがあり、異なる疾患単位とみるべきである。

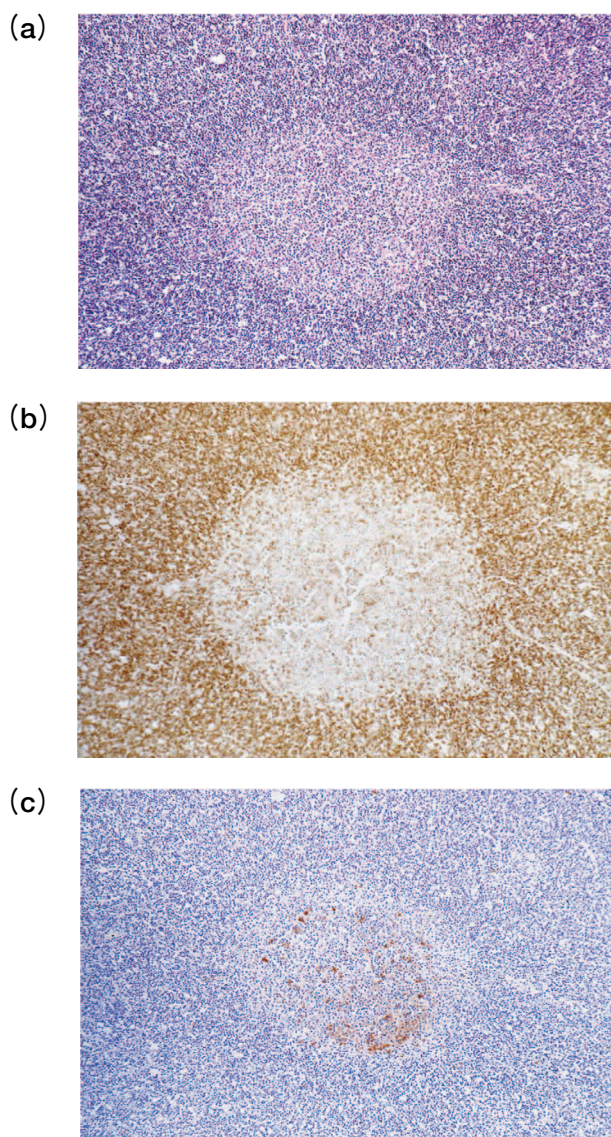


図3 type B1 胸腺腫における未分化な T リンパ球と樹状細胞の分布
type B1 胸腺腫の medullary differentiation の領域である (3-a)。CD1a 抗体を使用し、未分化な T リンパ球を染色している (3-b)。S-100 beta 抗体を使用し、樹状細胞を染めている (3-c)。

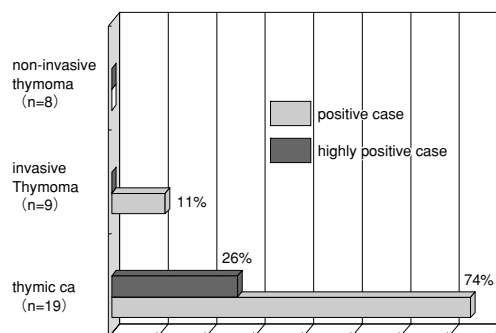


図4 胸腺腫と胸腺癌における癌抑制遺伝子 p53 蛋白の発現

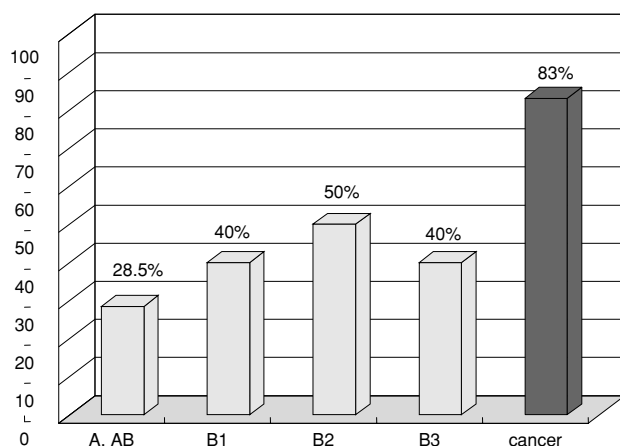


図5 胸腺腫と胸腺癌における癌関連遺伝子 (DAP-K, p16, MGMT, HPP1) のDNAメチル化の頻度

4. 胸腺上皮性腫瘍の浸潤性

胸腺腫は、細胞学的には良性であるが (type B3 胸腺腫を除いて腫瘍細胞の核異型を認めない)、症例によって周囲臓器への浸潤、胸腔への播種、さらにリンパ節転移や血行性転移を示すことがある。胸腺腫の浸潤や播種を予測する因子を検索する研究が多くなされている (the nuclear areas of epithelial cells, the nuclear DNA content, proliferating cell nuclear antigen (PCNA), Ki-67, mitotic figures, argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR), p53 expression)。筆者らは、胸腺上皮性腫瘍の浸潤性が蛋白融解酵素の発現と関連していることを明らかにした。蛋白融解酵素である metalloproteinase (MMP) と tissue inhibition of metalloproteinase (TIMP) の発現と浸潤性との関連を検討した。MMP-2 は71%, TIMP-2 は74%の症例に発現を認めた。非浸潤型胸腺腫では両蛋白の発現が低い (10%, 0%) に対して、浸潤型胸腺腫では多くの症例 (91%, 97%) で発現と認めた。正岡の病期分類との相関も認めた (図6)¹²⁾。さらに、種々の蛋白融解酵素の発現と胸腺腫の浸潤性を low density array により網羅的に解析し、胸腺腫の浸潤性は細胞学的な悪性度ではなく、蛋白融解酵素の発現と強く相関することを明らかにした (図7)。

5. おわりに

この30年で縦隔腫瘍、特に胸腺上皮性腫瘍の生物学的特性や疾患の特徴が明らかになり、診断法や治療法が発

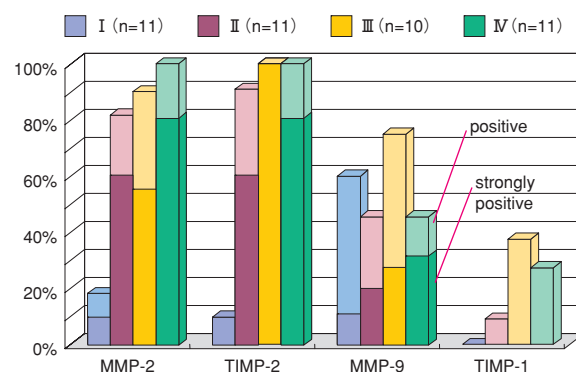


図6 蛋白融解酵素である metalloproteinase (MMP) と tissue inhibition of metalloproteinase (TIMP) の発現と胸腺腫の臨床病期 (浸潤性)

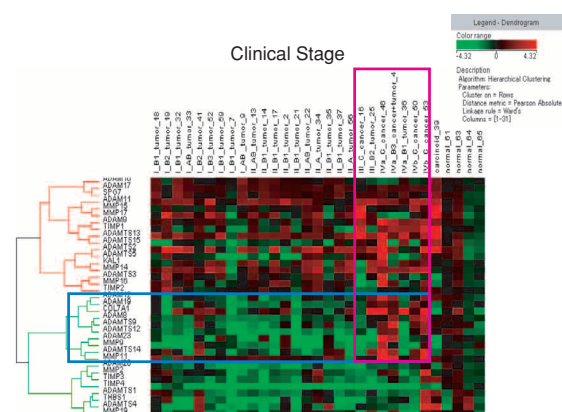


図7 low density array による種々の蛋白融解酵素と胸腺腫の臨床病期 (浸潤性) の網羅的な解析

横軸に臨床病期を並べ、クラスター解析を施行した。臨床病期 III-IV 期の進行した胸腺上皮性腫瘍 (赤の括弧) に関連する遺伝子 (青の括弧) が同定された。

展してきた。胸腺腫は重症筋無力症や赤芽球癆などの自己免疫疾患との関連性が深く、興味深い腫瘍である。また、細胞学的悪性度と臨床的悪性度の違いを有し、さらなる研究で治療法を改善する必要がある。

文 献

1. Rosai, J., Levine, G. D.: Tumor of the thymus. In: Atlas of tumor pathology, 2nd series, fascicle 13: Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1976
2. Shimamoto, Y., Mukai, K.: Tumors of the mediastinum. In: Atlas of tumor pathology, 3rd series,

- fascicle 21.: Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1997
3. Masaoka, A., Monden, Y., Nakahara, K., Tanioka T.: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*, **48** : 2485-92, 1981
 4. Rosai, J.: Histological typing of tumours of the thymus. In: WHO International histological classification of tumours, 2nd ed.: Springer-Verlag, New York, 1999, pp. 5-15
 5. Travis, W. D., Brambilla, E., Muller-Hermelink, H. K., Harris, C. C.: Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: WHO classification of tumours, 2nd ed.: IARC Press, Lyon, 2004, pp. 145-97
 6. Kondo, K., Monden, Y.: Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann. Thorac. Surg.*, **76** : 878-84, 2003
 7. Kondo, K., Monden, Y.: Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann. Thorac. Surg.*, **76** : 1859-65, 2003
 8. Marchevsky, A. M., Gupta, R., McKenna, R. J., Wick, M., *et al.*: Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas. The World Health Organization Classification can be simplified into only 3 categories other than thymic carcinoma. *Cancer*, **112** : 2780-8, 2008
 9. Kondo, K., Mukai, K., Sato, Y., Matsuno, Y., *et al.*: An immunohistochemical study of thymic epithelial tumors. III. The distribution of interdigitating reticulum cells and S-100 β -positive small lymphocytes. *Am. J. Surg. Pathol.*, **14** : 1139-1147, 1990
 10. Hino, N., Kondo, K., Miyoshi, T., Uyama, T., *et al.*: High frequency of p53 protein expression in thymic carcinoma but not in thymoma. *Brit. J. Cancer*, **76** : 1361-1366, 1997
 11. Hirose, Y., Kondo, K., Takizawa, H., Nagao, T., *et al.*: Aberrant methylation of tumour-related genes in thymic epithelial tumours. *Lung Cancer*, 2008
 12. Sogawa, K., Kondo, K., Fujino, H., Takahashi, Y., *et al.*: Increased expression of matrix metalloproteinase 2 and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 correlate with poor prognostic variables in thymic epithelial tumors. *Cancer*, **98** : 1822-9, 2003

Therapeutic strategy for mediastinal tumors

Kazuya Kondo

Department of Oncological Medical Services, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Thymoma is the most common tumor of the anterior mediastinum. The rarity of this tumor has somewhat obscured the optimal treatment for this disease. Although the histologic classification of thymoma has remained a subject of controversy for many years, The WHO classification system, which published in 1999, appear to be an advance in our understanding of thymoma. The optimal treatment of thymoma is performed according to its clinical stage. Surgery remains the mainstay of treatment for thymic epithelial tumors. Thymomas also have a high response rate to chemotherapy or radiotherapy. There are several differences between thymoma and thymic carcinoma. Thymoma is a functional tumor, but thymic carcinoma is not. Thymoma has p 53 protein expressions infrequently, and lower incidence of DNA methylation of cancer-related genes comparing with thymic carcinoma. Although thymoma shows cytologically benign, it invades to neighbor organs, disseminates in the thoracic cavity, and rarely metastasizes to the lymph nodes or distant organs. The invasiveness of thymoma is related to increased expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase.

Key words : thymoma, thymic carcinoma, p 53, functional tumor, DNA methylation, matrix metalloproteinase